

Антиангиогенная терапия распространенного неплазмноклеточного немелкоклеточного рака легкого в эру иммуноонкологии: роль, место и оптимизация лечебных подходов



Е. В. Артамонова



А. В. Егорова

Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. отделением химиотерапии¹, проф. кафедры²

А. В. Егорова, к.м.н., проф. кафедры

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Antiangiogenic therapy of advanced non-squamous non-small cell lung cancer in era of immuno-oncology: role, place and optimization of treatment approaches

E. V. Artamonova, A. V. Egorova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Обзор посвящен месту антиангиогенного мультикиназного ингибитора нинтеданиба в современном алгоритме лечения неплазмноклеточного немелкоклеточного рака легкого и обсуждению возможных иммунологических механизмов применения блокады ангиогенеза. Ранее в рандомизированном исследовании III фазы было показано, что включение нинтеданиба во вторую линию лечения достоверно улучшает выживаемость больных с аденокарциномой легкого, максимальный выигрыш зарегистрирован в подгруппе с агрессивным течением заболевания. Так как на этапе проведения исследования ингибиторы контрольных точек иммунитета не входили в алгоритм лечения рака легкого, эффективность последующего (после иммунотерапии) применения комбинации нинтеданиба с доцетакселом была изучена и подтверждена в текущих наблюдательных исследованиях, включающих пациентов в том числе с прогрессирующим на иммуноонкологических препаратах. Кроме того, проведенный не прямой сравнительный анализ показал, что назначение нинтеданиба с доцетакселом, по сравнению с иммунотерапией второй линии, может быть предпочтительным у больных с рефрактерным течением НМРЛ, низким уровнем или отсутствием экспрессии PD-L1, наличием драйверных мутаций, а также с предшествующим приемом стероидов.

Ключевые слова: распространенный немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, нинтеданиб, ингибиторы контрольных точек иммунитета.

Summary

Vascular abnormalities are a hallmark of most solid tumors including NSCLC and facilitate immune evasion. Nintedanib is oral multitarget angiokinase inhibitor, and in combination with docetaxel is an important and effective second-line treatment option for locally advanced, metastatic or locally recurrent NSCLC of adenocarcinoma tumor histology with the maximum benefit in patients who progressed within 9 months after start of first-line treatment or with progressive disease as best response to first-line chemotherapy. However, immunotherapy is now playing the main role. Recent studies showed the potential clinical benefit of nintedanib plus docetaxel in patients who failed prior immune checkpoint inhibitor. Besides nintedanib with docetaxel should be the preferred choice of a second-line treatment after platinum-based doublet chemotherapy in case of early progression, low level or negative expression of PD-L1, concomitant use of steroids.

Key words: advanced NSCLC, adenocarcinoma, nintedanib, immune checkpoint inhibitors.

Блокада неоангиогенеза, как универсального механизма опухолевой прогрессии, представляет собой одну из важнейших стратегий таргетной терапии и широко применяется в лечении целого ряда злокачественных новообразований в течение последних 15–20 лет. Антиангиогенные препараты были изучены в большом количестве

в рандомизированных клинических исследованиях, в том числе при распространенном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), а комбинация мультикиназного ингибитора нинтеданиба с доцетакселом входит в современный алгоритм терапии предложенных пациентов с прогрессирующей аденокарциномой легкого. Недавние

открытия в области иммуноонкологии, связанные с появлением нового класса препаратов — ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, поставили перед клиницистами сложную задачу оптимизации лечебных подходов и определения эффективности последовательного назначения иммуно- и антиангиогенной терапии.

Список сокращений

ОВ — общая выживаемость.
ВБП — выживаемость без прогрессирования.
ЧОО — частота объективного ответа.
КРО — контроль роста опухоли.
ОР — отношение рисков.
ОШ — отношение шансов.

ДИ — доверительный интервал.
НЯ — нежелательные явления.
VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.
FGF — фактор роста фибробластов.
PDGF — фактор роста тромбоцитов.
МКА — моноклональные антитела.
РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

Таблица 1
Результаты рандомизированного исследования III фазы LUME-Lung 1 (нинтеданиб
во второй линии терапии НМРЛ)

	Нинтеданиб + доцетаксел	Плацебо + доцетаксел	ОР (95%-ный ДИ)	p
Вся популяция				
ВБП*, мес.	3,4	2,7	0,79 (0,68–0,92)	0,0019
ОВ, мес.	10,1	9,1	0,94 (0,83–1,05)	0,2720
Больные с аденокарциномой				
ВБП, мес.	4,0	2,8	0,77 (0,62–0,96)	0,0193
ОВ, мес.	12,6	10,3	0,83 (0,70–0,99)	0,0359
Больные с аденокарциномой и прогрессированием в течение до 9 мес. от начала первой линии ХТ				
ВБП, мес.	4,2	1,5	0,68 (0,54–0,84)	0,0005
ОВ, мес.	10,9	7,9	0,75 (0,60–0,92)	0,0073

Примечание: * — независимая оценка.

I. Антиангиогенная стратегия во второй линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ: роль и место нинтеданиба

Длительное время возможности второй линии терапии НМРЛ ограничивались тремя опциями: по данным РКИ III фазы, доцетаксел и эрлотиниб достоверно увеличили ОВ по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией, а пеметрексед не уступил доцетакселу по этому показателю [1, 2, 3]. В целом результаты монотерапии второй линии оставались весьма скромными (медиана ОВ от 7,0 до 8,3 месяца).

Углубленное изучение механизмов опухолевой прогрессии выявило важную роль активации различных путей ангиогенеза, опосредованных многочисленными проангиогенными рецепторами. Эти открытия послужили основой для создания нового мультикиназного ингибитора нинтеданиба (Варгатеф), который блокирует тирозинкиназы рецепторов трех основных сигнальных путей ангиогенеза: пути VEGF (блокада расположенных на клетках эндотелия рецепторов VEGFR 1–3 и FGFR 1–3); пути FGF (блокада расположенных на перицитах рецепторов PDGFR α/β); пути PDGF (блокада расположенных на гладкомышечных клетках FGFR 1–3 и PDGFR α/β).

В РКИ III фазы LUME-Lung 1 оценили эффективность добавления нинтеданиба к доцетакселу во второй линии лечения НМРЛ IIIb/IV стадии после первой линии ХТ на основе платины [4]. 1314 пациентов рандомизированы на нинтеданиб + доцетаксел (n = 655) или плацебо + доцетаксел (n = 659). При

рандомизации осуществляли стратификацию с учетом статуса ECOG (0 или 1), гистологии (плоскоклеточный или неплоскоклеточный), предшествующего лечения с бевацизумабом (да или нет), наличия метастазов в головной мозг (да или нет). Первичной конечной точкой была ВБП, по данным независимой оценки, вторичными — ОВ во всей популяции, а также в группе больных с аденокарциномой (n = 658) и в подгруппе с аденокарциномой и прогрессированием в течение 9 месяцев от начала первой линии терапии.

Нинтеданиб достоверно увеличил медиану ВБП во всей популяции (медианы ВБП 3,4 против 2,7 месяца; p = 0,0018), выигрыш регистрировался во всех подгруппах независимо от возраста, общего состояния, анамнеза курения, гистологического типа, наличия метастазов в головном мозге и ответа на первую линию терапии (рис. 1) [5]. Анализ ВБП продемонстрировал достоверные преимущества нинтеданиба у больных как с аденокарциномой (медианы ВБП 4,0 против 2,8 месяца; p = 0,0193), так и с плоскоклеточным НМРЛ (медианы ВБП 2,9 против 2,6 месяца; p = 0,0200), а также с аденокарциномой и прогрессированием в течение 9 месяцев от начала первой линии терапии (табл. 1).

Достоверных различий в ОВ для всей включенной в исследование популяции не зарегистрировано (табл. 2), однако в исследовании был запланирован анализ в заранее определенных подгруппах (пациенты с аденокарциномой, а также с более быстрым прогрессированием на предшествующей терапии), который оказался успешным.

Нинтеданиб достоверно увеличил продолжительность жизни у больных с аденокарциномой: медианы ОВ для нинтеданиба и плацебо составили 12,6 против 10,3 месяца соответственно (p = 0,0359), показатели 1-летней ОВ — 52,7 против 44,7%, 2-летней ОВ — 25,7 против 19,1%. Еще больший выигрыш в ОВ нинтеданиб обеспечил у пациентов с аденокарциномой и агрессивным течением заболевания: при прогрессировании болезни в течение до 9 месяцев от начала первой линии ХТ выигрыш в медиане ОВ в группе нинтеданиба составил 3 месяца, медианы ОВ — 10,9 против 7,9 месяца; p = 0,0073 (табл. 2, рис. 2). Максимальную пользу от добавления нинтеданиба имели пациенты с рефрактерным течением аденокарциномы (прогрессирование как наилучший ответ на ХТ первой линии): медианы ОВ в группах нинтеданиба и плацебо составили 9,8 против 6,3 месяца, абсолютная прибавка в медиане ОВ достигла 3,5 месяца.

Преимущество в ОВ не зависело от предшествующего режима ХТ (таксаны или пеметрексед), (рис. 3). Наибольшее снижение риска смерти отмечено у больных, которые в первой линии терапии получали бевацизумаб (n = 45): медиана ОВ в группе с нинтеданибом достигла 14,5 месяца, в группе доцетаксела — только 8,7 месяца, (ОР = 0,61; 95% ДИ: 0,31–1,20) [6, 7].

Ранее было показано, что лечебная тактика при НМРЛ после прогрессирования на первой линии терапии с бевацизумабом должна отличаться от таковой, например при колоректальном раке, где была доказана целесообразность продолжения препара-

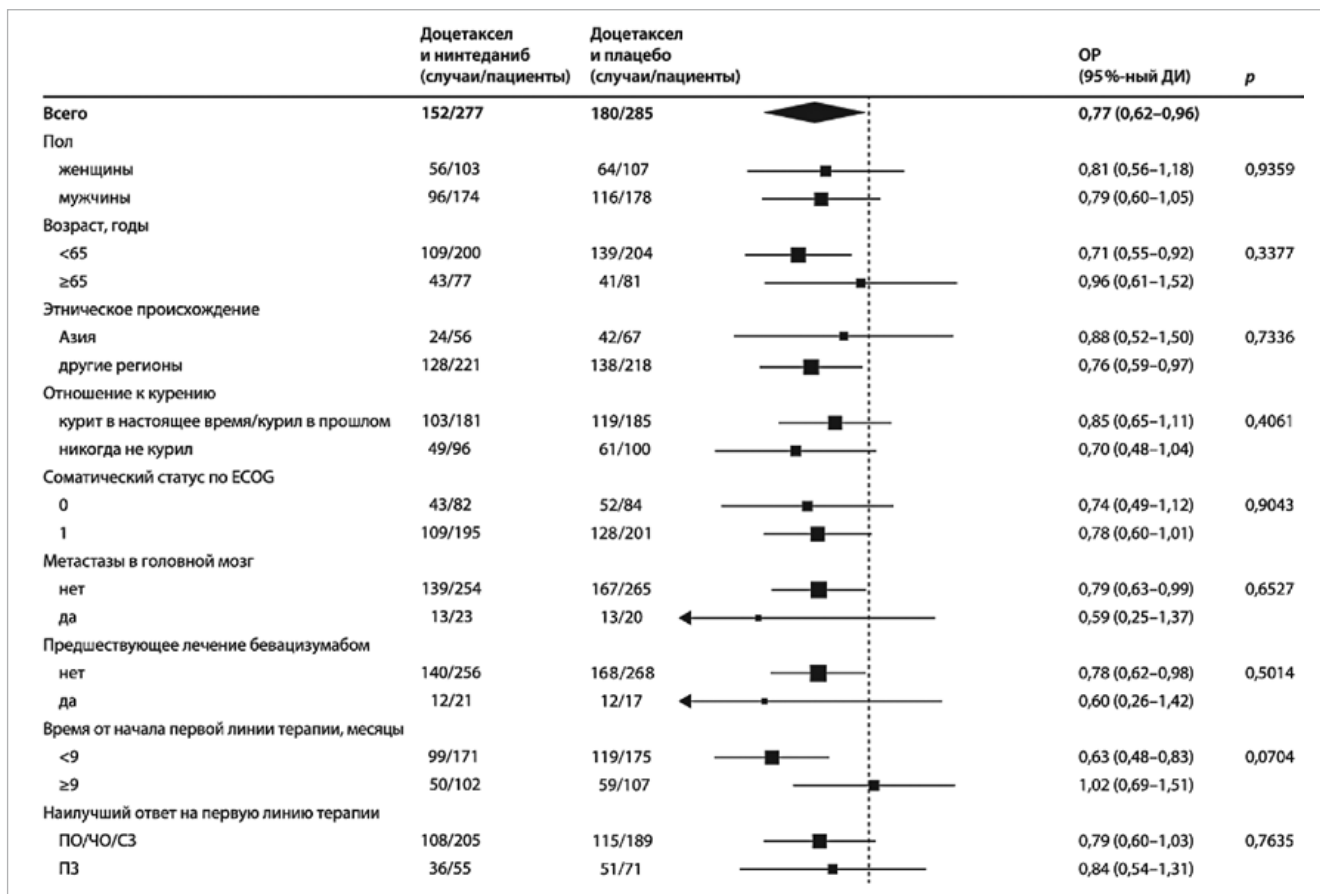


Рисунок 1. Подгрупповой анализ ВБП в исследовании LUME-Lung 1 (нинтеданиб во второй линии терапии).

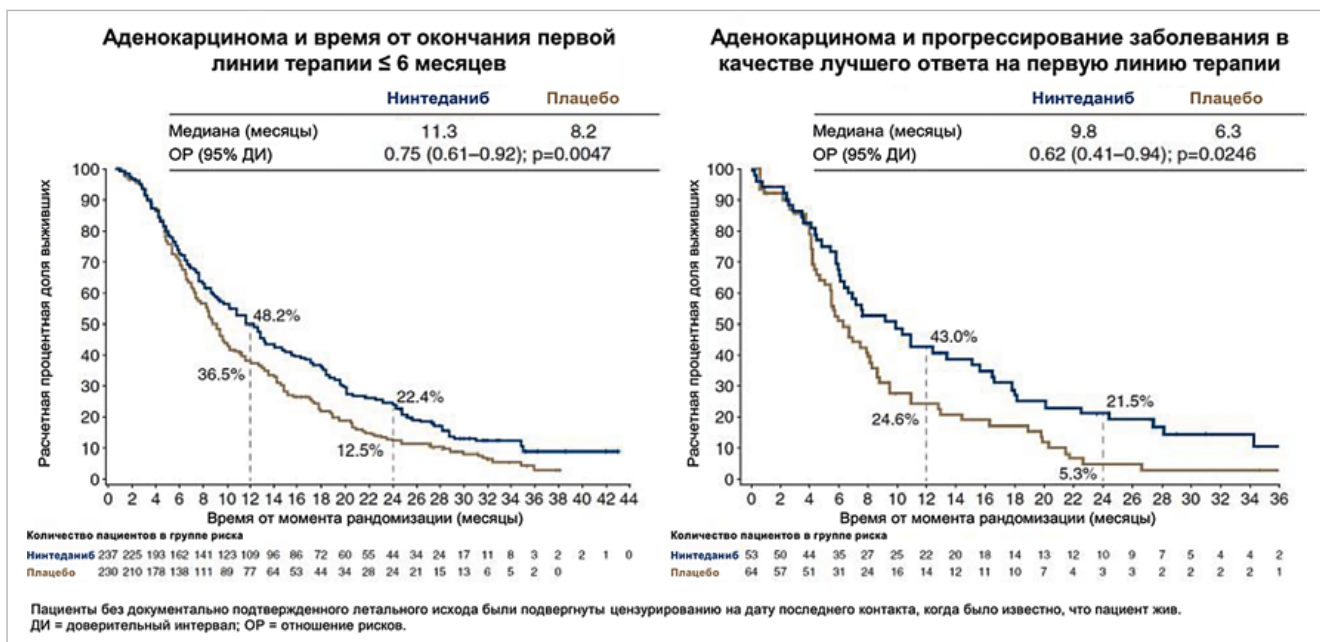


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов с аденокарциномой и агрессивным течением НМРЛ: преимущества комбинации с нинтеданибом (исследование LUME-Lung 1) [9].

та со сменой режима ХТ. Результаты РКИ при неплоскоклеточном НМРЛ (n = 485), опубликованные в 2018 году, оказались негативными: продолжение бевацизумаба после прогрессирования болезни не увеличивало показатели

выживаемости; медианы ОВ составили 11,9 против 10,2 месяца (ОР = 0,84; 90% ДИ: 0,71–1,00; p = 0,104) [8]. Эти данные свидетельствуют о важности назначения нинтеданиба в данной подгруппе.

Анализ непосредственной эффективности лечения показал, что добавление нинтеданиба обеспечило достоверное увеличение частоты контроля заболевания как во всей популяции (54,0% против 41,3; ОШ = 1,68;

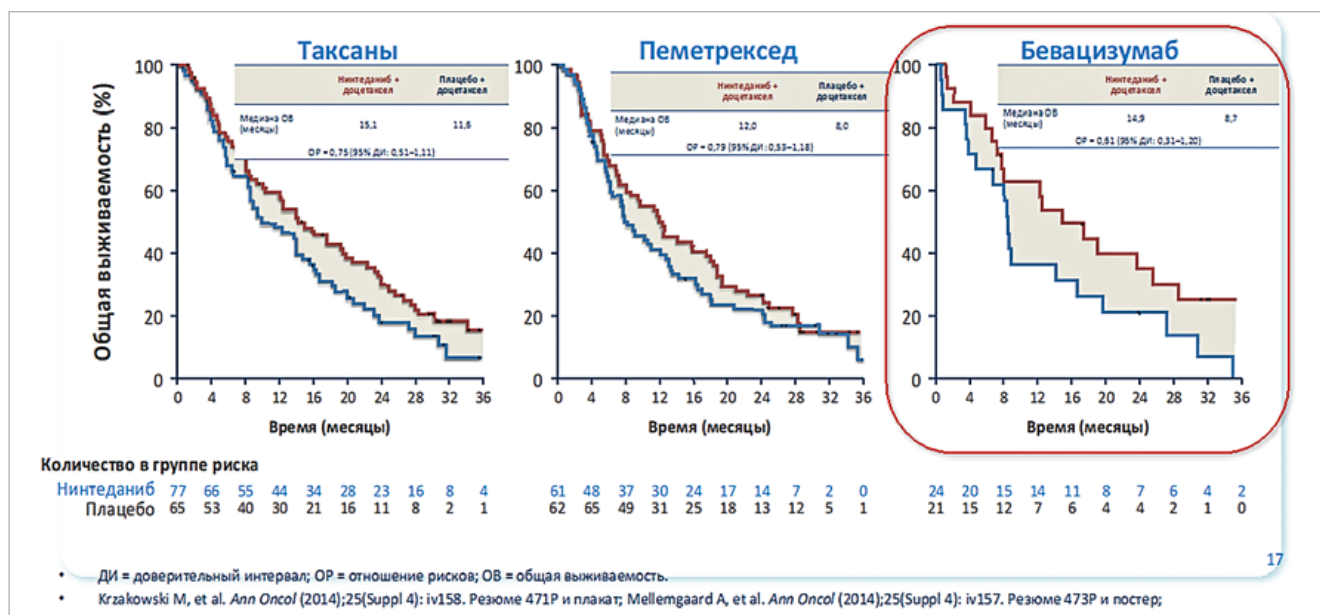


Рисунок 3. Общая выживаемость в подгруппах с предшествующей терапией таксанами, пеметрекседом, бевацизумабом при применении нинтеданиба (исследование LUME-Lung 1).

$p < 0,0001$), так и у больных с аденокарциномой (60,2 против 44,0%; ОШ = 1,93; $p < 0,0001$) [4].

Так как в исследовании LUME-Lung 1 участвовали центры из разных регионов мира, включая Россию, в последующем был проведен анализ эффективности нинтеданиба в европейской популяции пациентов, которая составила 70,4% [9]. Показано, что нинтеданиб достоверно увеличил ОВ в подгруппе европейских пациентов с аденокарциномой, максимальный выигрыш от добавления препарата к доцетакселу имели больные с более агрессивным течением заболевания (табл. 2).

Таким образом, во второй линии терапии НМРЛ нинтеданиб в комбинации с доцетакселом по сравнению с одной ХТ достоверно увеличил ОВ, ВБП и контроль роста опухоли у больных с аденокарциномой. Максимальный выигрыш имели пациенты с агрессивным течением заболевания, а также с предшествующим

применением бевацизумаба. Высокая эффективность комбинированной стратегии подтверждена при анализе результатов лечения в европейской популяции. По итогам исследования LUME-Lung 1 комбинация нинтеданиба с доцетакселом была зарегистрирована для терапии местнораспространенного, метастатического или рецидивирующего НМРЛ (аденокарцинома) после ХТ первой линии.

II. Сравнительный анализ антиангиогенной и иммуноонкологической стратегий во второй линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ, эффективность нинтеданиба после анти-PD 1/PD-L1 — препаратов

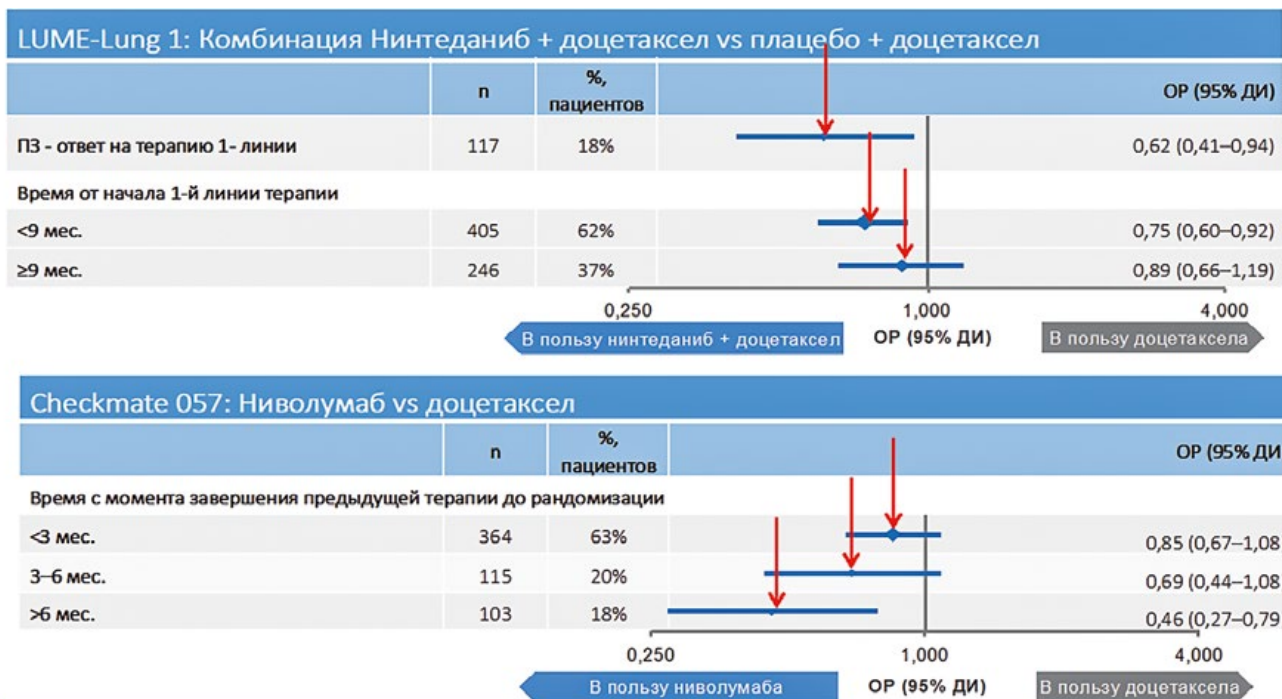
Новые терапевтические опции второй линии терапии НМРЛ включают три иммуноонкологических препарата из группы анти-PD 1 — анти-PD-L1 моноклональных антител (МКА) — ниво-

лумаб, пембролизумаб и атезолизумаб, которые назначаются в монорежиме и, по данным РКИ III фазы, достоверно увеличивают ОВ по сравнению с доцетакселом. Прямых сравнений комбинации нинтеданиба с доцетакселом и иммунотерапии не проводилось, поэтому мы можем провести только не прямое сопоставление, а также оперировать данными мета-анализа и наблюдательных программ.

Пембролизумаб зарегистрирован для второй линии терапии НМРЛ с экспрессией PD-L1 $> 1\%$, однако в подгрупповом анализе исследования KEYNOTE-010 показано, что увеличение уровня экспрессии PD-L1 коррелирует с увеличением выигрыша в ОВ [10]. Ниволумаб зарегистрирован для второй линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ без определения экспрессии PD-L1, при этом подгрупповой анализ исследования Checkmate 057 свидетельствует об отсутствии выигрыша в ОВ от на-

Таблица 2
Дополнительный анализ исследования LUME-Lung 1: ОВ в группах нинтеданиб + доцетаксел и плацебо + доцетаксел в европейской популяции пациентов с аденокарциномой [9]

	Число больных, n (%)	Общая выживаемость			
		ОР (95% ДИ)	p	Нинтеданиб + доцетаксел, мОВ, мес.	Плацебо + доцетаксел, мОВ, мес.
Все пациенты с аденокарциномой	658 (100)	0,83 (0,70–0,99)	0,0359	12,6	10,3
Европейские пациенты с аденокарциномой	463 (70,4)	0,79 (0,65–0,97)	0,0254	13,4	8,7
Европейские пациенты с прогрессированием в течение 9 месяцев после начала первой линии терапии	271 (41,2)	0,69 (0,53–0,89)	0,0049	11,0	6,9



Нинтеданиб + Доцетаксел: улучшение результатов лечения при более агрессивном течении
Ниволумаб: увеличение преимущества при более позднем прогрессировании

Рисунок 4. Непрямое сравнение результатов антиангиогенной и иммунотерапии во второй линии лечения НМРЛ в зависимости от агрессивности заболевания.

значения ниволумаба по сравнению с доцетакселом при уровне экспрессии PD-L1 до 10% [11]. И наконец максимальный выигрыш в ОВ при назначении атезолизумаба по сравнению с доцетакселом отмечен при высоком уровне экспрессии PD-L1 на опухолевых или иммунных клетках (препарат также зарегистрирован без определения экспрессии PD-L1) [12, 13]. Таким образом, оптимальная стратегия второй линии терапии НМРЛ с низким уровнем экспрессии PD-L1 остается дискуссионной. В мета-анализе провели не прямое сравнение комбинации нинтеданиба с доцетакселом и иммунотерапии во второй линии лечения НМРЛ с гистологическим подтипом аденокарцинома в зависимости от экспрессии PD-L1. Эффективность нинтеданиба не зависела от экспрессии PD-L1, выигрыш от назначения нинтеданиба с доцетакселом регистрировался в том числе при низком (до 10%) уровне экспрессии PD-L1 [14].

Существенное влияние на выбор тактики лечения может оказать анализ особенностей клинического течения заболевания. В предыдущем разделе мы показали, что максимальный выигрыш от назначения нинтеданиба имеют пациенты с более агрессив-

ным течением НМРЛ [4]. Напротив, в подгрупповом анализе исследования Checkmate 057 преимущество от назначения ниволумаба по сравнению с доцетакселом в отношении ОВ увеличивалось при более позднем прогрессировании (рис. 4) [15].

Наконец, в подгрупповых анализах было показано, что назначение стероидов в связи с развитием нежелательных явлений не снижает эффективность иммунотерапии, однако влияние исходного приема стероидов долгое время оставалось неясным. В крупном ретроспективном исследовании 2018 года изучили влияние предшествующего приема стероидов на эффективность иммунотерапии НМРЛ. Если пациенты по каким-либо причинам до начала терапии анти-PD 1 / анти-PD-L1 МКА получали стероиды в дозе выше 10 мг в день, то на иммунотерапии отмечался более низкий уровень объективного ответа, ВБП и ОВ [16]. Таким образом, в этой группе назначение нинтеданиба с доцетакселом также может быть предпочтительным.

Ранее подгрупповые и мета-анализы подтвердили отсутствие выигрыша от иммуноонкологических препаратов по сравнению с доцетакселом во второй линии терапии больных

аденокарциномой легкого с наличием драйверных мутаций. В корейском наблюдательном исследовании оценили эффективность комбинации нинтеданиба с доцетакселом у 62 больных с интенсивно предлеченной аденокарциномой легкого (38,7% получали препараты в качестве выше четвертой линии), 28 пациентов имели мутации EGFR и прогрессировали после таргетной терапии. Медианы ВБП и ОВ во всей популяции составили 3,9 и 11,7 месяца соответственно, медиана ВБП у больных с EGFR+ достигла 5,9 против 3,6 месяца при EGFR-. Авторы делают вывод о том, что комбинация нинтеданиба с доцетакселом может быть вариантом выбора в группе EGFR-позитивных пациентов [17].

Непрямой сравнительный анализ эффективности антиангиогенной и иммунотерапии, а также оценка возможности применения комбинации нинтеданиба с доцетакселом после иммунотерапии анти-PD 1 МКА проводились в наблюдательных программах.

В испанское наблюдательное исследование [18, 19] по оценке эффективности антиангиогенной терапии при аденокарциноме легкого было включено 390 больных после более одной линии платиносодержащей ХТ. В 55% случаев

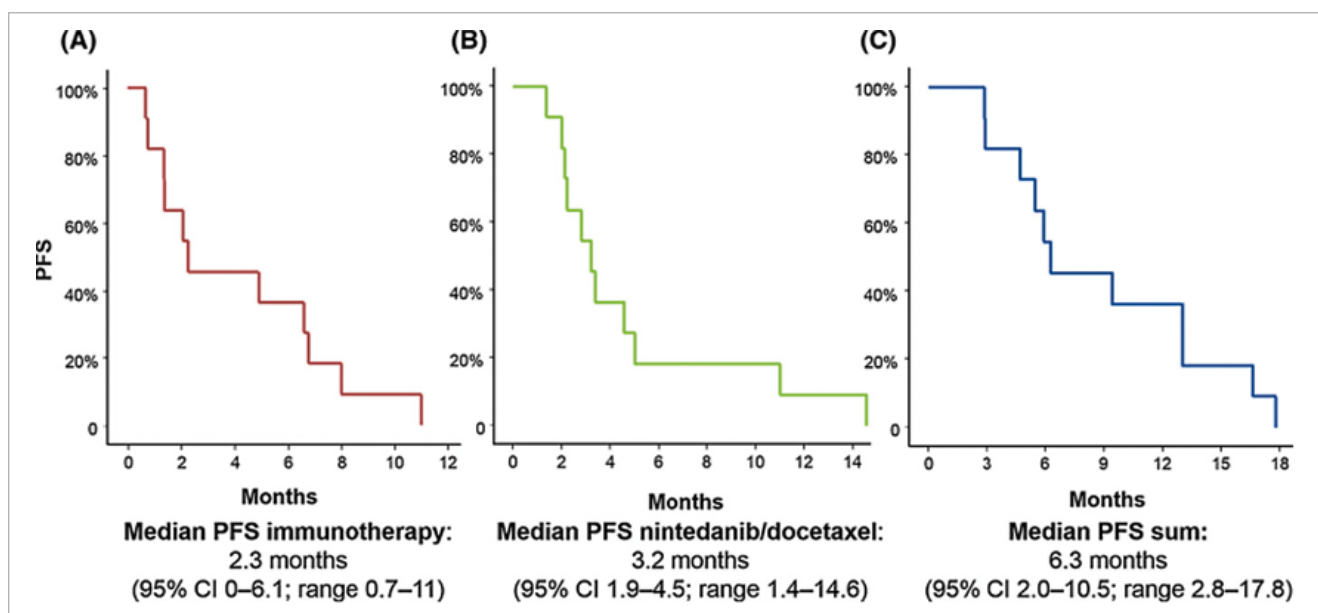


Рисунок 5. ВБП на предшествующей иммунотерапии второй линии и комбинации нинтеданиба с доцетакселом в третьей линии (испанское наблюдательное исследование) [19].

в первой линии назначалась комбинация цисплатина с пеметрекседом, в 18% — карбоплатин, паклитаксел и бевацизумаб, еще в 18% — цисплатин в комбинации с винорелбином. Медиана ВБП на ХТ первой линии составила 3,4 месяца. Небольшая подгруппа из 11 пациентов во второй линии получала ингибиторы контрольных точек иммунитета, при прогрессировании они были переведены на комбинацию нинтеданиба с доцетакселом уже соответственно в третьей линии. Необходимо отметить, что 82% больных в этой подгруппе имели неблагоприятное и 36% — рефрактерное течение заболевания. Таким образом, мы можем оценить результаты применения иммуноонкологических препаратов во второй линии и комбинации нинтеданиба с доцетакселом в третьей, а также провести не прямое сравнение этих стратегий у одних и тех же пациентов. Как показал проведенный анализ, ЧОО на иммунотерапии во второй линии была ниже, чем на комбинации нинтеданиба с доцетакселом в третьей линии (18 против 36% соответственно), как и контроль заболевания (КЗ) — 45 против 82%, и медианы ВБП — 2,3 против 3,2 месяца (рис. 5). Медиана ОВ в третьей линии лечения на комбинации нинтеданиба с доцетакселом составила 7,7 месяца, а суммарно за вторую и третью линии (иммунотерапия плюс нинтеданиб с доцетакселом) достигла 12,4 месяца. Авторы делают вывод о вы-

сокой эффективности комбинации нинтеданиба с доцетакселом при прогрессировании после платиносодержащего дуплета и иммунотерапии, важности учета анамнеза и целесообразности назначения нинтеданиба с доцетакселом в второй линии при агрессивном течении НМРЛ.

В наблюдательном исследовании VARGADO [20] оценили клинические исходы у пациентов с распространенной аденокарциномой легкого, получавших нинтеданиб в сочетании с доцетакселом при прогрессировании заболевания после предшествующей химиотерапии. Первоначально в исследование включались пациенты после стандартной платиносодержащей ХТ первой линии (когорта А), однако после одобрения иммуноонкологических препаратов для монотерапии второй линии была принята первая поправка, и начат набор в когорту В — нинтеданиб + доцетаксел после последовательной ХТ и иммунотерапии (N = 32; из них 9 в первой линии получали бевацизумаб, во второй линии 21 получали ниволумаб, 7 — пембролизумаб, 3 — атезолизумаб и 1 — другой иммуноонкологический препарат). Последняя поправка касалась пациентов, которые в первой линии получали комбинацию иммуно- и химиотерапии, а при прогрессировании включались в когорту С — нинтеданиб + доцетаксел после комбинированной химиоиммунотера-

пии. На данный момент представлены данные первого анализа 31 пациента когорты В: по оценке исследователей, назначение нинтеданиба с доцетакселом после платиносодержащей ХТ и затем иммунотерапии обеспечило впечатляющую для третьей линии лечения НМРЛ медиану ВБП 7,1 месяца (95% ДИ 2,5–8,2 месяцев), (рис. 6).

В целом по результатам двух наблюдательных программ необходимо отметить, что последовательная терапия аденокарциномы без драйверных мутаций с применением платиносодержащей ХТ, иммунотерапии, а затем комбинации нинтеданиба с доцетакселом позволила достигнуть общей выживаемости от 8,8 до 28,4 месяца. Таким образом, нинтеданиб в сочетании с доцетакселом показал клинически значимую эффективность и приемлемый профиль безопасности у пациентов с распространенной аденокарциномой легкого после химиотерапии и ингибиторов контрольных точек иммунитета. Полученные данные позволяют предположить, что рациональное последовательное применение сочетания нинтеданиба с доцетакселом после прогрессирования на иммунотерапии может быть многообещающим подходом к лечению в этой популяции пациентов.

Механизмы, лежащие в основе эффективности этого подхода к лечению, еще предстоит выяснить.

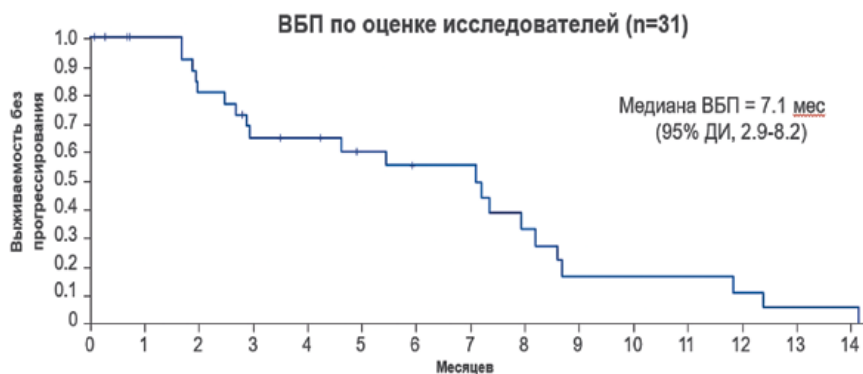


Рисунок 6. ВБП на комбинации нинтеданиба и доцетаксела в третьей линии терапии после комбинированной ХТ и ингибиторов контрольных точек иммунитета (наблюдательное исследование VARGADO; N = 31) [28].

Известно, что основной медиатор неоангиогенеза VEGF обладает в том числе целым рядом иммуноопосредованных эффектов [21–26], включая:

- прямое ингибирование функции Т-лимфоцитов за счет связывания с расположенными на них рецепторами VEGFR2;
- не прямое ингибирование функции Т-лимфоцитов путем опосредованной продукции опухолевым эндотелием Fas-лиганда, который вызывает апоптоз Т-лимфоцитов;
- стимуляцию иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток;
- ингибирование функции дендритных клеток за счет задержки их в незрелом состоянии;
- снижение адгезии лимфоцитов к сосудистой стенке, что уменьшает рекрутмент иммунных клеток в опухоль;
- снижение трафика Т-лимфоцитов и их пенетрации в опухоль в результате индукции образования патологической сосудистой сети.

Поэтому между иммуносупрессией опухоли и ремоделированием сосудов существует значительная взаимосвязь. Иммуносупрессивное микроокружение опухоли тесно связано с ангиогенезом, стимулируемым VEGF, а аномальная сосудистая сеть, возникающая в результате опухолевого ангиогенеза, в сочетании с активацией различных иммуносупрессивных механизмов может способствовать развитию устойчивости некоторых опухолей к ингибиторам контрольных точек иммунитета. Та-

ким образом, медикаментозное влияние на микроокружение опухоли может восстановить и даже усилить эффект иммунотерапии. В свою очередь изменения, вызванные предшествующей иммунотерапией, позитивно сказываются на результатах последующей химиотерапии в сочетании с антиангиогенным препаратом. В любом случае данный опыт подтверждает, что предшествующее применение иммунотерапии не исключает дальнейшего успешного назначения комбинации нинтеданиба с доцетакселом. Консенсус испанских экспертов, опубликованный в июне 2019 году, рекомендовал назначение данной комбинации пациентам с аденокарциномой легкого без драйверных мутаций, прогрессирующей после иммуноонкологических препаратов [27].

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что блокада ангиогенеза является важной частью лечения распространенной или метастатической аденокарциномы легкого. Комбинация нинтеданиба с доцетакселом является эффективной опцией второй линии терапии, максимальный выигрыш имеют пациенты с более агрессивным течением заболевания. При выборе между антиангиогенной стратегией и иммунотерапией назначение нинтеданиба с доцетакселом может быть предпочтительным у больных с рефрактерным течением НМРЛ, низким уровнем или отсутствием экспрессии PD-L1, наличием драйверных мутаций, а также с предшествующим приемом стероидов. Наблюдательные

исследования продемонстрировали перспективы применения комбинации нинтеданиба с доцетакселом при прогрессировании после иммуноонкологических препаратов. Комбинация нинтеданиба с доцетакселом внесена в клинические рекомендации ESMO по лечению распространенной аденокарциномы легкого после предшествующей химиотерапии ± иммунотерапии.

Список литературы

1. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. // *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2095–2103.
2. Hanna N, Shepherd FA, Fossella F. V., et al. // *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1589–97.
3. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., et al. // *N Engl J Med*. 2005; 353: 123–32.
4. Reck M, Kaiser R., Mellemegaard A., et al. // *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–55.
5. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A., et al. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl.): Abstract LBA8011 and oral presentation.
6. Krzakowski M, Mellemegaard A, Orlov S., et al. // *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): iv158. — abstr. 473.
7. Mellemegaard A, Orlov S., Krzakowski M, et al. // *Ann Oncol* (2014); 25 (Suppl 4): iv157. — abstr. 471P.
8. Gridelli C., de Castro Carpeno J, Dingemans A-M C., et al. // *JAMA Oncol*. Published online August 30, 2018. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3486.
9. Heigener D., Gottfried M., Bennouna J., et al. // *Ann Oncol*. 2016; 27 (suppl 6): abstr 1276P.
10. Baas H., Garon E., Roy S., et al. // *J Clin Oncol* 2016 (suppl); abstr 9015.
11. Paz-Ares L., Horn L., Borghaei H., et al. // *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl); abstr LBA109.
12. Barlesi F., Park K., Ciardiello F., et al. // *Ann Oncol*. 2016; 27 (suppl 6): abstr. LBA44. — doi.org/10.1093/annonc/mdw435.43
13. Rittmeyer, Barlesi F., Waterkamp D., et al. *Lancet* 2017; 389 (10066): 255–265.
14. Popat S., Mellemegaard A., Reck M., et al. // *Future oncology* 2017; 13 (13): 1159–1171.
15. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., et al. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1627–39.
16. Arbour K. C., Mezquita L., Long N., et al. // *JCO* 2018. — V. 36 (28): 2872–2878.
17. Kang J-H., Hong S., Kim K. H., et al. // *WCLC* 2017 P2. 03–022.
18. Corral J., Majem M., Rodriguez-Abreu D., et al. // *WCLC* 2017 P2. 01–022.
19. Corral J et al. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21: 1270.
20. Grohé C., Gleiber W, Haas S, et al. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl): abstract 9074.
21. Gavalas NG, Tsiatas M, Tsiailionis O, et al. *Br J Cancer* 2012; 107 (11): 1869–75.
22. Terme M, Pernot S, Marcheteau E, et al. *Cancer Res* 2013; 73 (2): 539–49.
23. Coukos G, Benencia F, Buckanovich RJ, et al. *Br J Cancer* 2005; 92 (7): 1182–1187.
24. Bouzin C, Brouet A, De Vriese J, et al. *J Immunol* 2007; 178: 1505–1511.
25. Shrimali RK, Yu Z, Theoret MR, et al. *Cancer Res* 2010; 70 (15): 6171–80.
26. Chen & Mellman *Immunity* 2013; 39 (1): 1–10.
27. Isla D, de Castro J, Garcia-Camelo R, et al. *Clinical and Translational Oncology*. DOI: 10.1007/s12094-019-02191-y.
28. Grohé C et al. Presented at ESMO 2019. Abstract 1505P.

Для цитирования. Артамонова Е. В., Егорова А. В. Антиангиогенная терапия распространенного неплазмноклеточного немелкоклеточного рака легкого в эру иммуноонкологии: роль, место и оптимизация лечебных подходов // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 3. — 28 (403). — С. 18–24.

